

ESSENTIELLIN TROMBOSYTEMIAN HOITO TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA

Juuso Korhonen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tammikuu 2015

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

KORHONEN JUUSO: ESSENTIELLIN TROMBOSYTEMIAN HOITO TAMPEREEN

YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA

Kirjallinen työ, 25s

Ohjaajat: LT, oyl Marjatta Sinisalo ja LT, el, kl.op. Outi Laine

Tammikuu 2015

Avainsanat: tromboosi; myeloproliferatiiviset sairaudet; hematologia; vuoto; riskitekijä; verihiutale

Tiivistelmä

Essentielli trombosytemia (ET) on krooninen myeloproliferatiivinen sairaus, jossa trombosyyttien tuotto luuytimessä lisääntyy johtaen kohonneeseen veritulppa- ja verenvuotoriskiin. ET-potilaat voidaan luokitella yli 60 vuoden iän, trombosyyttitason ja aiempien komplikaatioiden mukaan matalan ja korkean riskin potilaisiin. Matalan riskin potilailla lääkehoito ei ole tarpeen, mutta korkean riskin potilaat hyötyvät trombosyyttien määrää laskevasta (sytoireduktiivisesta) hoidosta. Tupakoinnilla, verenpainetaudilla, diabeteksella ja ylipainolla on myös merkitystä potilaiden ennusteessa.

Tässä tutkimuksessa tutkittiin potilasasiakirjamerkinnöistä TAYS:in hematologisella poliklinikalla vuosina 2007–2011 ET-sairauden diagnostiikkaa ja hoitoa sekä potilaiden selviytymistä. Tutkimuksessa seurattiin 97 potilasta yhteensä 554 henkilövuoden ajan. Potilaiden ikä- ja sukupuolijakaumat, löydökset sekä oireiden ja komplikaatioiden insidenssi olivat samankaltaisia kuin aiemmissa tutkimuksissa.

Pieniannoksista ASA (asetyyilisalisyylihappo)-hoitoa käytettiin kaikilla potilailla joilla sen käyttö ei ollut kontraindisoitu, myös matalan riskin potilailla, jotka eivät tutkimusten mukaan välttämättä hyödy hoidosta. Viidessä tapauksessa sytoireduktiivista hoitoa ei aloitettu huolimatta yli 60-vuoden iästä, kun muita riskitekijöitä ei ollut. Näitä poikkeuksia lukuunottamatta lääkehoito toteutui nykyisen tutkimustiedon mukaisesti. Kardiovaskulaaristen riskitekijöiden kartoitus ja hoito toteutui suurimmassa osassa potilastapauksia heikosti.

Tutkimus osoitti, että ET:n lääkehoito TAYS:ssa on suurimmaksi osaksi asianmukaista, mutta sitä voitaisiin tehostaa riskiluokituksen tarkemmalla noudattamisella ja kardiovaskulaaristen riskitekijöiden huolellisella kartoituksella ja hoidolla.

Sisällysluettelo

Johdanto.....	4
1.1 Epidemiologia.....	4
1.2 Oireet ja ennuste.....	5
1.3 Diagnoosi.....	7
1.4 Hoito.....	8
Tutkimus.....	11
2.1 Tutkimuksen tavoite.....	11
2.2 Tutkimusmenetelmät.....	12
2.3 Aineisto.....	13
Tulokset.....	14
3.1 Tutkimukset	14
3.2 Hoito.....	15
3.3 Komplikaatiot.....	18
3.4 Kuolleisuus.....	18
3.5 Hoitoon käytetyt resurssit.....	19
3.6 Hoitopaikka.....	19
Pohdinta.....	20
4.1 Hoito.....	20
4.2 Riskitekijöiden kartoitus.....	20
4.3 Komplikaatiot.....	20
4.4 Hoitoon käytetyt resurssit.....	20
4.5 Rajoitukset.....	21
4.6 Johtopäätökset.....	21
Lähteet.....	22

1. Johdanto

Essentielli trombosytemia (ET) on yksi kroonisista myeloproliferatiivisista sairauksista (CMPD). Näihin sairauksiin kuuluvat lisäksi polysytemia vera (PV), primäärinen myelofibroosi (PMF) ja krooninen myeloinen leukemia (CML) (1).

Nimensä mukaisesti ET ilmenee pysyvänä trombosytoosina ilman reaktiiviseen trombosytoosiin johtavaa tekijää (kuten anemiasa, pitkittynyttä infektiota, maligniteettia, leikkauksia tms.) tai muuta trombosytoosia aiheuttavaa sairautta (kuten muut myeloproliferatiiviset sairaudet tai periytyvät trombosytemiat).

ET-potilaiden ennuste on yleensä hyvä, vaikka siihen liittyykin kohonnut tromboosin, verenvuodon ja leukemian riski. Sairaus on parantumaton ja vaatii koko loppuelämän jatkuvaa seurantaa. Tapauksissa, joissa tromboosin riski on suurentunut, myös trombosyyttitasoa madaltava lääkehoito on tarpeen.

ET:n patogeneesiä ei tunneta. Useita geenimutaatioita on kuitenkin voitu yhdistää tautiin. (Ks. kohta ”Diagnoosi”)

1.1 Epidemiologia

ET:n incidenssin on todettu olevan 2.5 tapausta 100 000 ihmistä kohden vuodessa (2). ET-potilaiden eliniänodotus on arvioitu normaaliksi (3,4), joten taudin prevalenssi on selvästi korkeampi, noin 24 tapausta 100 000 ihmistä kohden. Luvut eivät kuitenkaan ole täysin luotettavia, sillä ET jää usein diagnosoimatta oireettomana.

ET:tä on todettu esiintyvän naisilla enemmän kuin miehillä (suhde noin 2:1). Diagnoosi-ikä mediaani on 60 vuotta ja noin 20 % diagnoosin saavista potilaista on alle 40-vuotiaita (5,6,7,8). Lapsuusiässä ET on hyvin harvinainen (9).

1.2 Oireet ja ennuste

Puolet ET-potilaista on diagnoosivaiheessa täysin oireettomia. Vasomotorisia oireita (särkyjä päässä, rinnassa, käsissä tai jaloissa, pyörrytyksen tunnetta ja synkopeeta, parestesioita, ihon laikukkuutta ja ohimeneviä näköoireita) esiintyy noin 34–40 %:lla potilaista (4,6,10).

Matalan riskin potilailla (ks. kohta riskiluokitus) komplikaatioiden määrä on vähäinen hoidosta riippumatta. (11) Myös matalan riskin potilailla esiintyy vasomotorisia oireita, mutta suurimmassa osassa tapauksista pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo (ASA) on tehokas hoito (12,13). Korkean riskin potilailla komplikaatioita esiintyy enemmän, ja näissä tapauksissa sytoreduktiivinen hoito on indisoitu. (Ks. kohta "Hoito")

1.2.1 Komplikaatiot

ET:hen liittyy kohonnut tromboosin ja verenvuodon riski. Diagnoosihetkellä 7-22 %:lla potilaista on tutkimuksissa ollut aiempi tromboottinen tapahtuma ja 3-37 %:lla verenvuototapahtuma. Näistä suurin osa ei ollut vakavia (4,5,6,7,8,10,14).

ET:hen liittyvinä tromboottisina komplikaatioina on raportoitu aivoveritulppia, ohimeneviä iskemioita (TIA), verkkokalvon valtimon tai laskimon tukoksia, sepelvaltimon iskemioita, keuhkoveritulppia, maksa- tai porttilaskimon tukoksia, syviä laskimotukoksia sekä sormien iskemiaa (15).

Diagnoosin jälkeen ilmenevien tromboottisten komplikaatioiden esiintyvyydeksi on raportoitu 7-17 % ja verenvuotokomplikaatioiden 8-14 % (seuranta-aikojen mediaani 3-7 vuotta) (5,6,7,10,14).

Yli 60 vuoden ikä, aiempi tromboosi, kardiovaskulaariset riskitekijät (tupakointi, hypertensio, diabetes mellitus), lihavuus, miessukupuoli sekä naisilla oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö ovat komplikaatioille altistavia tekijöitä (16,17,18).

1.2.2 Taudin transformaatio

ET saattaa joissakin tapauksissa transformoitua PV:ksi, PMF:ksi tai akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML). Nämä tapaukset ovat harvinaisia. Yhdessä tutkimuksessa transformaatio PV:ksi, PMF:ksi tai AML:ksi tapahtui 2,7 %, 4 % ja 1,4 % potilaista (seuranta-ajan mediaani 9,2 vuotta, vaihteluväli 0,2-26 vuotta) (4).

Muutosta PMF:ksi on tavattu samansuuruisena muissakin tutkimuksissa (2,19,20,21,22). AML:ksi transformoitumisen ilmaantuvuudeksi on muissa tutkimuksissa raportoitu 0,5-5 % (6,7,10,14,23).

ET:hen liittyy kohtalaisen harvoin hankittu von Willebrandin syndrooma, jossa korkea trombosyyttiluku johtaa paradoksaalisesti verenvuototaipumukseen (24). Nämä potilaat ovat hoidollisia erityistapauksia (ks. Hoito).

Sytoreduktiivisten hoitojen, erityisesti hydroksiurean, on epäilty lisäävän taudin leukeemisen transformaation todennäköisyyttä, mutta yhteyttä ei ole voitu varmuudella osoittaa (19,25,26,27).

1.2.3 Kuolleisuus

ET-potilaiden keskimääräinen eliniänodotus ei poikkea normiväestöstä (3,4). ET-potilaat voidaan kuitenkin jakaa riskitekijöiden mukaan matalan ja korkean riskin potilaisiin. Riskiluokitus ennustaa hyvin komplikaatioiden ilmaantuvuutta ja potilaiden elossaoloa 10 vuoden jälkeen.

Laajasta 891 potilaan tutkimuksesta on laadittu ja validoitu jako matalan, keskisuuren ja korkean riskin potilaisiin. Näiden ryhmien 10-vuotisselviytymisprosentit olivat tutkimuksessa 89 %, 84 % ja 69%. (28) Riskin suuruuteen vaikuttivat yli 60 vuoden ikä, kohonnut valkosolumäärä (yli 11×10^9 /l perifeerisessä veressä) ja aiemmat tromboosit.

1.3 Diagnoosi

ET:ssä veren trombosititaso on pysyvästi noussut suuremmaksi kuin $450 \times 10^9 / l$. ET:tä ei voida diagnosoida yksin trombositiluvun perusteella, vaan diagnoosi vaatii muiden mahdollisten trombosititasoa nostavien tekijöiden poissulkemiseen. ET-potilaiden luuytimessä on havaittavissa megakaryosyyttien hyperplasiaa aspiraatti- tai biopsiatutkimuksessa, mutta luuydintutkimuksella ei voida varmuudella erottaa toisistaan myeloproliferatiivisia sairauksia (29).

ET:tä epäiltäessä tutkitaan JAK2-V617F-mutaatio, jota mutaatiota esiintyy 50–64 %:lla ET-potilaista. (30,31,32,33,34). 5-10 %:lla esiintyy trombopoietinireseptorigeenin (MPL exon 10) mutaatiota. Hiljattain on osoitettu suurimmalla osalla ET-potilaista, joilta yllämainittua geenivirhettä ei löydy, Cal-retikuliinigeenin mutaatio, joka löytyy 15–25 % ET-potilaista. Tähän mutaatioon vaikuttaisi liittyvän taudin parempi ennuste, ja onkin mahdollista, että näillä geenitestauksilla olisi tulevaisuudessa diagnostiikan lisäksi myös merkitystä hoidon suunnittelussa (35,36,37,38).

Mutaation läsnäolo varmistaa myeloproliferatiivisen sairauden mutta ei erota ET:tä ja PV:tä toisistaan. Mutaation puuttuminen ei myöskään sulje pois ET:tä, sillä kaikilta ET-potilailta ei edelleenkään voida osoittaa tunnettua mutaatiota.

25–48 %:lla potilaista esiintyy pernan suurentumista, mutta yleensä varsin vähäisenä (4,7,39).

Nykyhetkellä ET:n diagnostiikka perustuu WHO:n kriteereihin, jotka on listattu laatikossa 1 (40).

Laatikko 1 - Essentiellin trombositemian diagnostiset kriteerit (WHO 2008)

1. Pysyvästi (vähintään 6 kuukautta) kohonnut trombosititaso $> 450 \times 10^9/l$
2. Luuydinnäytteessä havaittavissa megakaryosyyttipainotteista proliferaatiota ja lukumäärältään lisääntyneitä, laajentuneita kypsiä megakaryosyyttejä. Ei merkittävää granulopoieesin tai erytropoieesin lisääntymistä tai vasemmalle siirtymistä.
3. Polysytemia veran, primäärisen myelofibroosin, BCR-ABL-positiivisen kroonisen myelogeneenisen leukemian tai myelodysplastisen syndrooman tai muun myeloidisen neoplasman WHO-kriteerit eivät täyty.
4. JAK2 V617F-geenin tai muun klonaalisen markkerin läsnäolo, tai sen poissaollessa reaktiivinen tromboosi ei osoitettavissa.

Kaikkien neljän kriteerin on täyttyvä.

1.4 Hoito

ET:n hoito koostuu veren kuvan ja oireiden seurannasta, riskitekijöiden hallinnasta ja lääkehoidosta. Parantavaa hoitoa ei ole. Lääkehoitoon kuuluvat pieniannoksinen ASA ja sytoreduktiiviset hoidot (hyd-roksiurea, anagrelidi, alfa-interferoni sekä radiofosforihoito).

1.4.1 Riskiluokitus

ET:n hoidon valinta perustuu riskiluokitukseen. Vuonna 2014 laaditun meta-analyysin perusteella potilaat voidaan jakaa matalan ja korkean riskin potilaisiin iän, tromboosihistorian ja trombosyyttiluvun mukaan. (Ks. laatikko 2) (41).

Leukosytoosin (leukosyytit perifeerisessä veressä yli $11 \times 10^9/l$) on osoitettu olevan riippumaton riskitekijä tromboottisille komplikaatioille (42,43,44,45,46,47), mutta sekoittavien tekijöiden vaikutus on todennäköisesti merkittävä (48,49,50) eikä leukosyyttitasoa pidetä hoidon valinnassa merkittävänä tekijänä.

Kardiovaskulaaristen riskitekijöiden merkitys ET:n komplikaatioiden synnyssä ei ole täysin selvä (18,51), mutta tupakoinnin, diabeteksen ja hypertension on laajassa tutkimuksessa osoitettu olevan riskitekijöitä (28). Myös ylipainon on esitetty olevan riskitekijä. (18) Riskitekijöiden hallinta asianmukaisella elämäntapaohjauksella ja lääkityksellä on ensisijainen hoito näissä tapauksissa eikä sytoreduktiivista hoitoa suositella vain kardiovaskulaaristen riskitekijöiden takia. Riskitekijöiden hoidon vaikutavuudesta ET-potilailla ei ole saatavilla tutkimustietoa.

Tromboottiset komplikaatiot muodostavat suurimman osan ET-potilaiden vakavista komplikaatioista. Vuotokomplikaatoriski on alle 5 %, eikä matala-annoksinen ASA-hoito ilmeisesti lisää tätä riskiä, paitsi potilailla joilla trombosyyttitaso on yli $1000 \times 10^9/l$ ja hankitun Von Willebrandin syndrooman riski on suurentunut (44,52,53,54,55).

Laatikko 2 - Essentiellin trombosytemian riskiluokitus

Ikä > 60 vuotta

Aiempi tromboosi

Yli $1000 \times 10^9/l$ trombosyyttilukema

Yksikin riskitekijä nostaa merkittävästi komplikaatioriskiä, ja näissä tapauksissa sytoreduktiivisen hoidon ja pieniannoksisen ASA:n yhdistelmää suositellaan (36).

1.4.2 Matalan riskin potilaat

Alle 60-vuotiailla ET-potilailla joilla ei ole aiempaa tromboosihistoria ja joiden trombosyyttitaso on alle $1000 \times 10^9/l$ tromboottisten ja verenvuotokomplikaatioiden riski on matala ilman hoitoa. Hoitoa ei välttämättä tarvita (11). Sytoreduktiiviset hoidot aiheuttavat myös melko runsaasti haittavaikutuksia, minkä vuoksi niiden käyttöä matalan riskin potilailla ei suositella (11,51,56).

Vasomotoristen oireiden ilmentyessä pieniannoksinen (40–100 mg kerran päivässä) ASA on osoitettu tehokkaaksi hoidoksi (12,13). Hankalissa tapauksissa myös sytoreduktiivisia hoitoja voidaan harkita.

1.4.3 Korkean riskin potilaat

Korkean riskiluokituksen potilailla (Ks. laatikko 2) sytoreduktiivinen hoito on suositeltavaa. Tähän Suomessa käytettävät hoidot ovat hydroksiurea, alfa-interferoni, anagrelidi ja radiofosforihoito. Kaikkia näitä suositeltaan käytettäväksi yhdessä pieniannoksisen (40–100 mg kerran päivässä) ASA:n kanssa (41).

Hydroksiurea (HU, Hydrea) on osoitettu tehokkaaksi (57) ja kohtalaisen hyvin siedetyksi hoidoksi ET:n tromboottisten komplikaatioiden ehkäisyssä. Sitä on suositeltu ensisijaiseksi hoidoksi korkean riskin potilailla (58).

Sivuvaikutuksiin kuuluvat ihon ja limakalvojen haavaumat, eryteemat ja muut ihottumat, kynsimuutokset ja harvinaisempina ripuli, pahoinvointi ja alopesia. (59,60). 993 potilaan tutkimuksessa peräti puolet potilaista joutui lopettamaan lääkityksen sivuvaikutusten takia (61).

Hydroksiurean on esitetty lisäävän leukemian riskiä, mutta riskin tiedetään liittyvän myös hoitamattomaan tautiin, eikä satunnaistettuja tutkimuksia ole saatavilla (58).

Anagrelidin on osoitettu madaltavan trombosyyttitasoa ja vähentävän tromboottisia komplikaatioita (62,63). Yhdessä tutkimuksessa anagrelidin teho komplikaatioiden estäjänä on kuitenkin osoitettu hydroksiureaa heikommaksi (64). Toinen tutkimus ei löytänyt eroa tehojen välillä (65), mutta tätä tutkimusta on kritisoitu, koska siinä suurimmassa osassa tapauksia ASA ei ollut käytössä (58).

Anagrelidin sivuvaikutuksiin kuuluu päänsärky, takykardia tai sydämentykytykset, nestekertymät ja ripuli. Kaikkien sivuvaikutusten insidenssi kuitenkin vähenee pitkäaikaisessa käytössä. (66,67). Anagrelidin on myös epäilty lisäävän sydämen vajaatoiminnan riskiä (68,69,70), ilmeisesti nesteretention välityksellä, eikä sen käyttöä voida suositella potilaille joilla on sydänsairaus tai merkittävä sydänsairauden riski.

Alfa-interferoni vähentää selkeästi trombosyyttilukua ja kutistaa pernaa ET:ssä (71,72,73,74,75,76). Interferonihoito on kallista ja sivuvaikutuksiltaan kaikista sytoreduktiivisista hoidoista hankalinta. Sitä käytetään kuitenkin ensilinjan hoitona usein, erityisesti nuorilla potilailla.

Radiofosforihoito on menetelmä, jossa radioaktiivisella P-32-fosfori-isotoopilla vähennetään luuytimen toimintaa. Se on käytössä Suomessa, mutta sen käyttö muualla maailmassa on vähentynyt. Hoito lisää merkittävästi leukemisaation riskiä, ja sitä suositellaan vain iäkkäille potilaille joilla odotettu jäljellä oleva elinikä on suhteellisen lyhyt (58).

1.4.4 Raskaus

Raskaana olevilla naisilla alfa-interferonin käyttöä voidaan suositella ja useissa tutkimuksissa on raportoitu onnistuneita raskauksia alfa-interferoniterapialla (77,78,79,80). Tutkimustieto sytoreduktiivisten hoitojen tehosta on kuitenkin ristiriitaista (58). Anagrelidin ja hydroksiurean käyttö raskauden aikana on kontraindisoitu, mutta pienessä tutkimuksessa hydroksiureaa käyttäneistä äideistä esiintyi onnistuneita raskauksia eikä lainkaan raskaudenaikaisia kehityshäiriöitä (81).

2. Tutkimus

2.1 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa ET:n diagnostiikkaa ja hoitoa TAYSissa. Tutkimalla miten diagnostiikka, hoito ja seuranta ovat toteutuneet aiemmin haluttiin verrata todellisuudessa toteutunutta hoitoa nykyisiin hoitosuosituksiin. Erityisesti kiinnitettiin huomiota siihen, onko uudempi tieto riskitekijöiden hallinnasta sekä oikean hoidon valinta riskiluokituksen perusteella omaksuttu TAYSin hoitokäytäntöihin.

Mikäli poikkeuksia tutkimustietoon perustuvasta hoidosta löytyisi, tavoitteena oli myös luoda tutkimuksen avulla protokolla, jonka mukaan toimimalla ET-potilaita voitaisiin jatkossa hoitaa paremmin. Tutkimuksen tavoitteena ei siis ollut pelkästään tilastoida jo tapahtunutta hoitoa, vaan myös parantaa tulevaisuudessa tapahtuvan hoidon laatua.

2.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkimus oli retrospektiivinen tutkimus, ja sitä varten käytiin läpi ET-diagnoosilla TAYS:ssä vuosina 2007–2011 hoidetut potilaat. Sähköisistä sairaskertomuksista kerättiin tiedot tutkimusta varten. Tietojen analysointiin käytettiin Microsoft Excel- ja IBM SPSS 20.0 - ohjelmistoja.

Tutkimusaineisto hankittiin hakemalla TAYSin digitaalisesta potilastietoarkistosta kaikki potilaat, joiden potilastiedoissa oli vuosina 2007–2011 diagnoosikoodi D47.3 tai D75.2, joita molempia on käytetty ET:n diagnoosikoodina.

Tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin potilaat, joilla ET-diagnoosi oli peruttu tai myöhemmin muutettu. Samoin jätettiin pois ne potilaat, joilla ei ollut vuosina 2007–2011 hoitokontaktia TAYS:n hematologian poliklinikalle.

Useilla potilailla oli myös useampien myeloproliferatiivisten sairauksien diagnoosit. Useissa tapauksissa samalla potilaalla oli sekä ET- että PV-diagnoosi. Näissä tapauksissa potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos heillä oli pääasiallisena oireena pitkäaikainen trombosytoosi, jonka hoitoina olivat ET:n hoidot (ASA, hydroksiurea, interferoni, anagrelidi ja radiofosfori) eikä muita verenkuvan muutoksia. Venesektioilla hoidettuja potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen.

Kolmella tutkimukseen otetuista potilaista ET eteni tutkimusaikana leukemiaksi. Tämän jälkeen tapahtuneita hoitoja ja osastovuorokausia ei näillä potilailla ole laskettu tässä tutkimuksessa ET:n hoidoiksi.

Kuudella tutkimukseen otetuista potilaista todettu ET eteni seuranta-aikana myelofibroosiksi. Koska myelofibroosia pidetään ET:n pitkälle edenneenä muotona, nämä potilaat otettiin mukaan tutkimukseen.

2.3 Aineisto

Edellä mainittujen kriteerien mukaisesti tutkimukseen otettiin 97 potilasta, joilla oli vuosina 2007–2011 vähintään yksi hoitokontakti TAYS:n hematologiseen poliklinikkaan ja vahvistettu ET-diagnoosi. Tätä tutkimusta varten käytiin läpi kaikki näiden 97 potilaan TAYS:n digitaalisen potilastietoarkiston sisätautilehdelle tehdyt merkinnät. Mukaan otettiin merkintöjä alkaen vuodesta 2001 vuoden 2014 syyskuuhun asti eli kaikki merkinnät, jotka tutkimuksen aikaan olivat saatavilla. Tutkimukseen tuli yhteensä 554 henkilövuotta.

3. Tulokset

Potilaista 35 (36,1 %) oli miehiä ja 62 (63,9%) naisia. Potilaiden mediaani-ikä diagnoosihetkenä oli 54 vuotta (min. 15 v, max. 90 v). Ikäjakauma oli samankaltainen sekä mies- että naispotilailla.

Tutkimuksen muut tulokset on jaettu neljään osaan: potilaille tehtyihin tutkimuksiin, komplikaatioihin, hoitokäytäntöihin sekä käytettyihin resursseihin.

3.1 Tutkimukset

Potilaista 13 oli diagnosoitu jo ennen TAYS:aan lähettämistä. 84 diagnosoitiin TAYS:ssa, mutta näistäkin 9 oli diagnosoitu jo ennen vuotta 2000. Tämän vuoksi kaikkien potilaiden kohdalla ei ollut saatavissa tietoa diagnoosivaiheessa tehdyistä tutkimuksista.

Potilaista 53 päätyi tutkimukseen sattumalöydöksenä todetun trombosytoosin takia. 11 potilaista oli tutkimuksiin päädytty jonkun ET:hen sopivan oireen takia. 9 potilaalla tutkimukset aloitettiin komplikaation takia (6 aivojen verisuonen trombia, 1 raajan trombi, 1 TIA ja 1 sepelvaltimotukos). 24 potilaan kohdalla alkuperäinen tutkimussyy ei löytynyt potilastiedoista.

3.1.1 Verenkuva

Kaikilta potilailta kirjattiin tutkimukseen ensimmäiset mitatut hemoglobiini- leukosyytti- ja trombosyyttiluvut. 75 potilaalla nämä olivat diagnoosivaiheen luvut, mutta 22 potilaista oli saanut diagnoosin aiemmin. Näillä potilailla tutkimukseen kirjattiin ensimmäiset potilastiedoista löytyvät arvot.

Trombosyyttitason vaihteluväli oli $326\text{--}2516 \times 10^9/\text{l}$ ja keskiarvo $866 \times 10^9/\text{l}$. Hemoglobiinitason vaihteluväli oli $96\text{--}170 \times 10^9/\text{l}$, keskiarvo $139 \times 10^9/\text{l}$. Leukosyyttitason vaihteluväli oli $3,9\text{--}24,5 \times 10^9/\text{l}$, keskiarvo $8,7 \times 10^9/\text{l}$.

Kolmella potilaalla leukosyyttitaso oli diagnoosivaiheessa yli 16. Kaikissa näissä tapauksissa taso laski myöhemmin.

3.1.2 JAK2-geenitutkimus

JAK2-geenitutkimusta käytetään myeloproliferatiivisten verisairauksien diagnosoinnissa rutiininomaisesti, vaikka negatiivinen tulos JAK2-tutkimuksessa ei olekaan ET:a poissulkeva. Aineiston potilaista tutkimus oli tehty 55 potilaalle, joista 29:llä (52,7 %) löytyi JAK2-geenin mutaatio. 11 potilaalta tutkimusta ei ollut otettu ja 31 potilaan kohdalla tietoa tutkimuksesta ei löytynyt.

Tutkimus jätettiin ottamatta useimmilta potilailta, joilla diagnoosi oli tehty ennen vuotta 2006 ja joiltakin iäkkäiltä potilailta, joilla hoitolinjan ei katsottu olevan riippuvainen diagnoosista.

3.1.3 Luuydinaspiraatti

Luuydinaspiraatti tehdään rutiininomaisesti myeloproliferatiivista sairautta epäillessä. Useimmissa tapauksissa diagnoosi voidaan vahvistaa tai kumota tutkimuksen perusteella.

Tutkimusaineiston potilaista 78:lta oli otettu luuydintutkimus. Näistä 55:ssä oli megakaryosyyttikertymiä tai jokin muu ET:iin sopiva löydös. 7 tapauksessa näyte epäonnistui tai löydös oli epäselvä ja 6 tapauksessa muutoksia ei voitu osoittaa. 19 potilaalle tutkimusta ei ollut tehty, tai sen tuloksista ei löytynyt potilasasiakirjoista merkintää.

3.1.4 Luuydinbiopsia

Luuydinaspiraatin epäonnistuessa tai löydöksen ollessa epäselvä tehdään myeloproliferatiivista sairautta epäiltäessä luuydinbiopsia.

Luuydinbiopsiatutkimus oli tehty 13 potilaalle. Näistä 10:llä oli ET:iin sopiva, merkitsevä löydös, 2 potilaalla tutkimus epäonnistui ja yhdessä tapauksessa ei löydetty viitteitä ET:iin. Tässäkin tapauksessa ET-diagnoosi asetettiin oirekuvan perusteella ja muiden diagnoosien poissulun jälkeen.

3.2 Hoito

ET:n hoitosuosituksia on käsitelty Johdanto-kappaleessa. Ainoa merkittävä poikkeama näiden suositusten ja TAYS:in hematologisen poliklinikan hoitokäytäntöjen välillä oli ASA:n käytössä. Tutkimusaineiston potilaille pieniannostinen ASA aloitettiin aina, ellei kontraindikaatiota ollut.

3.2.1 Riskitekijöiden kartoitus

Tärkeimmät kardiovaskulaariset riskitekijät ovat ylipaino, verenpainetauti, hyperkolesterolemia ja tupakointi. Näiden kaikkien on osoitettu lisäävän tromboottisten komplikaatioiden riskiä ET:ssä.

Riskitekijöiden kartoittaminen ja asianmukainen hoito ovat olennainen osa myeloproliferatiivisten sairauksien hoitoa. Tutkimuksen potilaista suurimmalle osalle systemaattista kartoitusta ei kuitenkaan tehty, eikä riskitekijöihin puuttuminen ollut säännönmukaista.

Verenpaine

73:lla potilaista löytyi diagnoosivaiheen asiakirjamerkinnoistä tai ensimmäisistä tutkimukseen otetusta asiakirjamerkinnoistä maininta mitatusta verenpaineesta. Tämän lisäksi kahdella potilaalla oli sanallinen maininta siitä, ettei potilaalla ollut verenpainetauti. Jäljelle jäävistä 22 potilaista ei löytynyt merkintää verenpaineesta, mutta suurimmassa osassa tapauksia tämä johtui siitä, että diagnoosi oli asetettu jo aiemmin, eikä diagnoosivaiheen teksti ollut saatavissa tutkimusta varten.

Systolisenpaineen keskiarvo oli 143 mmHg ja diastolisenpaineen 84 mmHg. Tätä arvoa todennäköisesti nostaa se, että suurimmassa osassa tapauksia merkitty verenpaine oli lääkärin tai hoitajan vastaanotolla mitattu, ei kotiseurannassa saatu. Tästä huolimatta on selvää että huomattavalla osalla potilaista verenpaine oli diagnoosivaiheessa selvästi koholla.

Niiden potilaiden, jotka kävivät säännöllisesti kontrollikäynneillä TAYS:issa, verenpainetasoja seurattiin epäsäännönmukaisesti. Myös kohonneisiin verenpaineisiin reagoitiin vaihtelevin tavoin. Aina asiaan ei kiinnitetty huomiota lainkaan, useimmiten potilasta ohjattiin hakeutumaan terveyskeskus- tai työterveyslääkärin vastaanotolle verenpainelääkityksen aloittamista varten, ja vain muutamassa tapauksissa hematologian poliklinikalta aloitettiin verenpainelääkitys.

Kolesteroli

Kolesteroliarvoja oli mitattu tutkimusajankana 27 (28 %) potilaasta. Näistä 10:llä (37 %) LDL-arvo oli yli 3,0. Näiden lisäksi 2 potilaan kohdalla oli maininta siitä, että kolesteroliarvot on aiemmin mitattu ja todettu normaaliksi, sekä 5 potilasta, joilla oli jo diagnoosivaiheessa käytössä lääkitys tai ruokavaliohoito todettuun hyperkolesterolemiaan. Kolesterolilääkkeitä aloitettiin vain muutamille potilaille, ja kolesteroliarvojen seuranta oli vaihtelevaa.

Ylipaino

Vain 12 potilaan (12,4 %) BMI kävi ilmi asiakirjamerkinnoista. Näistä 5 oli normaalipainoisia (BMI 18–25), 3 ylipainoisia (BMI 26–30) ja 3 vakavasti ylipainoisia (BMI>30). Lisäksi 5 potilaan kohdalla oli sanallinen maininta normaalipainosta, 2 potilaalla maininta ylipainosta ja 4 potilaalla runsaasta ylipainosta. 67 potilaan tapauksessa ei asiakirjoista löytynyt minkäänlaista merkintää painosta. Ohjeistusta laihduttamisesta oli annettu harvoin ja potilaiden painon kehityksen seuranta oli vähäistä ja vaihtelevaa.

Tupakointi

Potilaan mahdollinen tupakointi kävi harvoin ilmi asiakirjoista. Diagnoosihetkellä tai myöhemmissä asiakirjoissa 22 potilaalla oli merkintä siitä, etteivät he tupakoineet, mutta näistä vain 9:llä oli maininta siitä, etteivät he olleet koskaan tupakoineet.

Näiden lisäksi 5 potilasta oli lopettanut tupakoinnin ja 13 tupakoi edelleen, ja näistä 7 potilaan askivuodet oli merkitty ylös (15, 16, 30, 30, 40, 47 ja 50 vuotta). 57 potilasta oli vailla minkäänlaista merkintää tupakoinnista. Vain muutamalle tupakoijista oli annettu ohjeistusta tupakoinnin lopettamisesta, ja vain yhden potilaan tiedetään lopettaneen tupakoinnin seurannan aikana.

3.2.2 ASA-hoito

ASA-hoito aloitettiin 86 (89 %) potilaalle. Muissa 11 tapauksessa potilaalla oli joko ASA-allergia tai muu tromboosia estävä hoito (klopidogreeli tai varfariini).

59 (68 %) ASA:a saavista potilaista käytti annosta 100 mg päivässä, 16 (19%) 50 mg päivässä ja 7 (8,1 %) suurempaa annosta. Suuremmat annokset olivat potilailla, joilla ASA-lääkitys oli hoitona muuhun sydän- ja verisuonisairauteen. Pienempien annoksien syynä oli ASA:n aiheuttama verenvuototai-pumus tai potilaan oma toive.

3.2.3 Sytoreduktiiviset hoidot

ET:n sydoreduktiivisina hoitona käytettiin interferonia, hydroksiureaa, anagrelidiä sekä radiofosforihoidoja. Näitä hoitoja on käsitelty tarkemmin Johdanto-kappaleessa.

Tutkitussa aineistossa lääkehoidot aloitettiin lähes poikkeuksetta suositusten mukaisesti korkean riskin potilaille. Ainoa merkittävä poikkeus oli, että yli 60 vuoden ikää ei pidetty yksin riittävänä riskitekijänä. Aineistossa oli 5 tapausta, joissa potilas oli yli 60-vuotias, trombosyyttiluku oli alle 1000 eikä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä ollut. Nämä potilaat luokiteltiin matalan riskin potilaiksi, ja hoitona oli ainoastaan pieniannoksinen ASA. Tämä on nykyisten hoitosuositusten vastaista.

Potilaista 20 (20,6 %) ei saanut mitään sydoreduktiivista hoitoa tutkimusaikana. 26 potilaalla ensimmäiseksi hoidoksi aloitettiin hydroksiurea, 22:lla interferoni, 5:lle anagrelidi ja 24:lle annettiin radiofosforihoito.

Sytoreduktiivisen lääkkeen valintaan vaikuttivat potilaan ikä ja omat toiveet. Useimmissa tapauksissa potilaalle selitettiin mahdolliset hoitovaihtoehdot, ja potilas itse valitsi näistä hoidon, joka aloitettiin. Trombosyyttitasolla ei ollut vaikutusta hoidon valintaan.

Interferonihoitoa vältettiin masennusta sairastavilla potilailla. Kahdessa tapauksessa hoitoa kuitenkin koetettiin potilaalle, jolla oli aiemmin diagnosoitu masennus, mutta molemmissa sivuvaikutukset olivat liian hankalat hoidon jatkamista varten. Radiofosforihoitoa ei käytetty alle 50-vuotiaille potilaille, paitsi yhdessä erityisen vaikeahoitoisessa tapauksessa.

Suuressa osassa tapauksia hoitoa jouduttiin vaihtamaan sivuvaikutusten tai huonon tehon vuoksi. Hydroksiureaa saaneista 9 (35 %), interferonia saaneista 13 (59 %) ja anagrelidiä saaneista 2 (40 %) joutui vaihtamaan toiseen sytoreduktiiviseen hoitoon. Niistä potilaista, joilla ensimmäisenä sytoreduktiivisena hoitona oli radiofosfori 13 (54 %) sai myöhemmin myös muuta sytoreduktiivista hoitoa.

Radiofosforihoitoja sai 37 (38 %) potilaista. Hoidettu potilas sai keskimäärin 2,3 radiosfosforihoitoa (mediaani 3, vaihteluväli 1-6). Yhteensä hoitoja annettiin tutkimusaikana ET-potilaille 86.

3.2.4 Tulppien ehkäisy erikoistapauksissa

Hepariinia käytetään yleisesti veritulppien ehkäisyyn ET-potilailla pitkittyneen immobilisaation (yleensä pitkien lentomatkojen, kipsauksen tai vuodelevon yhteydessä) ja perioperatiivisesti. Tämän hoidon tehosta ei ole selkeää näyttöä tässä potilasryhmässä.

Hepariinihoitoa suositeltiin joillekin, mutta ei kaikille potilaille lentomatkojen ja kipsausten yhteydessä. On kuitenkin todennäköistä, että suurimmassa osassa tapauksista hoitopäätöksen näissä tilanteissa teki potilaan hoitava lääkäri terveyskeskus- tai työterveyslääkäri, eikä hematologia konsultoitu.

3.3 Komplikaatiot

38 (39 %) potilaista sai yhden tai useamman ET:iin liittyvän komplikaation tutkimusaikana tai ennen diagnoosia.

6 potilaalla diagnoosiin johti aivojen verisuonen trombi, yhdellä raajan trombi, yhdellä TIA ja yhdellä sepelvaltimotukos. Lisäksi 1 potilaalla oli aiemmin ollut aivojen verisuonen trombi ja yhdellä TIA-kohtaus, jotka eivät olleet johtaneet ET-diagnoosiin.

Tutkimusaikana potilaat saivat 29 tromboottista komplikaatiota (12 aivojen tromboosia, joista 2 oli samalla henkilöllä, 5 TIA-kohtausta, 1 syvä laskimotukos, 1 pinnallinen laskimotukos, 2 keuhkoemboliaa, 3 sepelvaltimotukosta sekä 1 sydämen pienen haaran tukos, 3 vatsan alueen trombia joista 1 johti pernan nekroosiin sekä 1 silmän trombi).

Aivoverenvuodon sai yksi potilas. Lisäksi yhdellä potilaalla oli huomattava nenäverenvuototaipumus.

ET eteni 11 (11,3 %) potilaalla. Tauti muuttui leukemiaksi 3 (3,1 %), myelofibroosiksi 6 (6,2%) ja myelodysplastiseksi syndroomaksi yhdellä (1,0 %) potilaista. 1 (1,0 %) potilas sai hankitun von Willebrandin syndrooman. Tapaukset, joissa diagnoosi muuttui seuranta-aikana PV:ksi, on jätetty pois tästä tutkimuksesta.

Yhteensä kaikkia komplikaatioita oli seuranta-aikana 42, joista vakavia komplikaatioita oli 40 (95,2 %). Lieviksi komplikaatioiksi on tässä määritelty nenäverenvuototaipumus ja pinnallinen laskimotukos.

3.4 Kuolleisuus

Seuranta-aikana kuoli 3 potilasta. Kahdessa näistä patologin lausunnon mukaan ET:n aiheuttama tromboosi oli osasyynä kuolemaan, mutta molemmissa tapauksissa potilailla oli myös runsaasti muita sairauksia ja kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Yhdessä tapauksessa kuolinsyynä oli keuhkokuume.

3.5 Hoitoon käytetyt resurssit

Mukaan otettiin merkintöjä alkaen vuodesta 2001 vuoden 2014 syyskuuhun asti eli kaikki merkinnät, jotka tutkimuksen aikaan olivat saatavilla. Tutkimuksessa saatiin siis katsaus hematologian poliklinikan toimintaan noin 13,5 vuoden ajalta. Koska tutkimukseen otettiin vain potilaat, joita oli hoidettu vuosien 2007-2011 aikana, ei tutkimus kuitenkaan kata kaikkia ET-potilaita vuosilta 2001–2006 eikä vuodesta 2012 eteenpäin. Tutkimukseen tuli yhteensä 554 henkilövuotta.

Tutkimusaikana potilaista oli sisätauti-lehdellä 3564 hematologin tekemää merkintää, joista 615 oli käyntejä poliklinikalla tai osastolla, 1290 puheluita, 1514 kirjeitä, decursuksia tai muita kirjallisia hoitotapahtumia sekä 145 hematologin konsultaatioita potilasta koskien. Tutkimusaikana ET-potilaita oli osastohoidossa yhteensä 89 osastovuorokauden ajan. Radiofosforihoitoja annettiin 86.

3.6 Hoitopaikka

Suurinta osaa potilaista ei hoidettu koko seuranta-aikaa TAYS:in hematologian poliklinikalle. 30 (31 %) potilaista pidettiin poliklinikan seurannassa tutkimusajan loppuun asti. 64 (69 %) siirtyi jatkohoitoon muualle. 24 siirtyi terveyskeskukseen, 27 aluesairaalaan ja 12 työterveyteen. 3 potilasta jätti tuntemattomasta syystä tulematta sovittuihin kontroleihin.

Siirtyneistä potilaista 25 (%) palasi myöhemmin uudella läheteellä. Näistä 18 (72 %) siirtyi uudestaan. Näistä 9 (50 %) palasi vielä uudella läheteellä.

Useita kertoja TAYS:aan palanneet potilaat olivat pitkään sairastaneita potilaita, joiden hoitotasapainon seuranta oli siirretty terveyskeskuksen tai aluesairaalan tehtäväksi. Trombosyyttien nousut hoidettiin tarpeen mukaan TAYS:ssa. Osa potilaista myös oli siirretty kokonaan aluesairaalan lääkärin seurantaan ja läheteet TAYS:aan olivat radiofosforihoitoja varten trombosyyttitason noustessa.⁴ Pohdinta

Tutkimuksen tulokset sopivat yhteen aiemman tiedon kanssa. Potilaiden ikä- ja sukupuolijakaumat sekä oireiden ja komplikaatioiden insidenssit olivat samaa luokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa (5, 6, 7, 8).

4. Pohdinta

4.1 Hoito

ASA:aa käytettiin kaikilla potilailla, joilla käytölle ei ollut estettä. Tutkimustiedon mukaan matalan riskin potilailla hoito ei ole tarpeellinen. Toisaalta ASA on edullinen ja hyvin siedetty hoito, eikä sen käytöstä pitäisi koitua potilaille haittaa.

Sytoreduktiivinen hoito aloitettiin suositusten mukaisesti yhdessä ASA:n kanssa korkean riskin potilaille ja potilaille, joilla vasomotoriset oireet olivat häiritseviä ASA-hoidosta huolimatta. 5 tapauksessa yli 60-vuotiaalle, oireettomalle potilaalle hoitoa ei aloitettu. Tutkimusten perusteella nämä potilaat kuitenkin todennäköisesti hyötyisivät hoidosta.

Sivuvaikutukset ja riittämätön teho olivat merkittävä ongelmia. Interferonia saaneista potilaista 59,1 prosenttia joutui vaihtamaan hoitoa. Osuus on suurempi kuin hydroksiurealla ja anagrelidillä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

4.2 Riskitekijöiden kartoitus

Kardiovaskulaaristen riskitekijöiden kartoitus ja hoito on tärkeää ET:n potilaiden ennusteelle. Tutkimus osoitti, että vaikka tätä kartoitusta tehdään, kartoitus ei ole rutiininomaista. Suurimmalla osalla tutkimuksen potilaista tämä kartoitus oli tehty puutteellisesti.

ET on harvinainen sairaus, tutkimuksessa käsiteltävänä seuranta-aikana TAYS:ssa tehtyjä uusia diagnooseja löytyi alle 10 tapausta vuodessa. On siis odotettavissa, että toimintatavoissa on vaihtelevuutta, joka saattaa johtaa epätäydelliseen kokonaishoitoon.

Suosittelavaa olisi ottaa poliklinikalla käyttöön protokolla, jota noudatetaan kaikkien vasta diagnosoitujen ja vasta TAYS:aa lähetettyjen myeloproliferatiivista sairautta sairastavien potilaiden kanssa. Tähän tulisi kuulua ennen vastaanottoa kotona tehty 4 päivän verenpaine seuranta, kolesterolin ja verensokerin mittaaminen, punnitus, mittaaminen ja BMI:n sekä yleisen ruumiinrakenteen tarkistus ja tarkan tupakka-anamneesin otto. Nämä tiedot tulisi kirjata selkeästi ja kattavasti yhteen potilastekstiin.

Lisäksi olisi suositeltavaa puuttua jo mahdollisimman varhaisessa vaiheessa kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin. Diabeteksen, verenpainetaudin, hyperkolesterolemian ja ylipainon hoito ja tupakasta vieroittaminen eivät luonnollisesti kuulu hematologian poliklinikalle. Lääkehoidon aloittaminen ja perusterveydenhuollon lääkärille ohjaaminen ei kuitenkaan aiheuttaisi merkittävää lisätyötä ja saattaisi parantaa hoitomyöntyvyyttä ja ennaltaehkäistä komplikaatioita.

4.3 Komplikaatiot

39,2 prosenttia potilaista sai tutkimusaikana komplikaatioita, joista 95,2 % oli vakavia. 3 potilasta (3,1 prosenttia) sairastui tutkimusaikana leukemiaan. 3 potilasta kuoli, ja näistä kahdella kuolinsyylausunto asetti yhdeksi vaikuttavaksi kuolinsyyksi ET:n. Komplikaatioiden insidenssi oli samaa luokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa.

4.4 Hoitoon käytetyt resurssit

ET:n hoitoon kuluu potilaiden lukumäärään nähden melko suuri määrä resursseja. Asiakirjamerkintöjä tutkimuksen 97 potilaasta oli 13,5 vuoden ja 554 henkilövuoden aikana yhteensä 3564. Suurin osa hoitokontakteista oli lyhyitä puheluita (36,1 %) ja kirjeitä ja muita merkintöjä ilman potilaan varsinaista tapaamista (42,5 %). Osastovuorokausia oli melko vähän, vain 89.

Suurin osa (69,1 %) potilaista siirtyi seurannan jälkeen jatkohoitoon aluesairaaloihin, terveyskeskukseen ja työterveyshuoltoon. Suurin osa potilaista ei saanut enää uutta lähetettä TAYS:aan, joten vaikuttaa siltä, että hyvän alkuhoidon jälkeen on toimiva ratkaisu siirtää hoito aluesairaalaan tai perusterveydenhuoltoon.

4.5 Rajoitukset

Kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus, jossa tutkittiin olemassa olevia potilastietoja, mikä luonnollisesti rajoitti saatavaa tutkimustietoa. Erityisesti on huomattava, että mikäli joitakin potilaille tehtyjä tutkimuksia, anamnestisia kysymyksiä tai toimenpiteitä ei kirjattu asianmukaisesti, ne eivät näy tutkimuksessa. Tällä on merkitystä, sillä yksi tutkimuksen olennaisimmista löydöksistä oli ET-potilaiden vaihteleva tutkiminen diagnoosivaiheessa.

Lisäksi tuloksiin vaikuttaa se, että vain 84 (86,6 %) potilaista sai ET-diagnoosin TAYS:n hematologisella poliklinikalla. 13 (13,4 %) oli saanut diagnoosin jo aiemmin ja tuli TAYS:aan hoitoja tai arviota varten. Lisäksi 9 potilasta oli saanut diagnoosin TAYS:ssa ennen vuotta 2001. Näiltä potilaita ei ollut käytävissä tietoja diagnoosihetkeltä, minkä vuoksi tutkimukseen ei useimmissa tapauksissa saatu tietoa näiden potilaiden diagnoosivaiheesta tehdyistä tutkimuksista.

Tuloksiin vaikuttaa myös se, että suurin osa potilaista ei ollut TAYS:n jatkuvassa seurannassa koko tutkimusaikaa. Potilaille on todennäköisesti tehty tutkimuksia ja hoitotoimenpiteitä joista ei ollut mainintaa tutkimusta varten läpikäydyissä potilastiedoissa. On myös mahdollista, että potilailla oli ollut komplikaatioita, joista ei ole mainintaa tiedoissa.

4.6 Johtopäätökset

ET:n lääkehoito toteutuu TAYS:in hematologisella poliklinikalla tehokkaasti ja ajantasaisesti. ASA-hoitoa käytetään myös matalan riskin potilailla, jotka eivät välttämättä hyödy hoidosta, mutta ei ole todennäköistä, että tästä olisi potilaille haittaa. Sytoreduktiivista hoitoa käytetään asianmukaisesti korkean riskin potilailla, paitsi muutamissa tapauksissa, jossa yli 60-vuoden ikää ei ole huomioitu riskitekijänä.

Potilaiden ennusteeseen kuitenkin vaikuttaa myös muiden tromboembolisten riskitekijöiden kuin trombosyyttiluvun hallinta, ja tässä toimintatapoja uudistamalla voitaisiin todennäköisesti huomattavasti parantaa ET-potilaiden pitkäaikaista hyvinvointia.

Lähteet

1. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:1177.
2. Randi ML, Barbone E, Zerbinati P, et al. Essential thrombocythemia following polycythemia vera: an unusual sequence. *J Med* 1996; 27:363
3. Rozman C, Giral M, Fleui E, et al. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67:2658.
4. Tefferi A, Fonseca R, Pereira L, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:22
5. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:556
6. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549
7. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58:2440
8. Gugliotta L, et al. Epidemiological, diagnostic, therapeutic, and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997; 90:348a
9. Yang RC, Qian LS. Essential thrombocythaemia in children: a report of nine cases. *Br J Haematol* 2000; 110:1009
10. Chistolini A, Mazzuconi MG, Ferrari A, et al. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* 1990; 75:537
11. Ruggeri M, Finazzi G, Tositto A, et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103: 772
12. Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, van Vliet HH. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology* 1993; 43:1107.
13. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102:466.
14. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67:2926
15. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:656
16. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 117:5857
17. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. [Cancer](#). 2006 Jun 1;106(11):2406-11.
18. Watson KV, Key N. Vascular complications of essential thrombocythaemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol* 1993; 83:198
19. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34:29
20. Emilia G, Sacchi S, Temperani P, et al. Progression of essential thrombocythemia to blastic crisis via idiopathic myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 1993; 9:423

21. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC. Primary thrombocythemia. *Semin Oncol* 1995; 22:334.
22. Cervantes F, Alvarez-Larrán Am Talarn C, et al. Myelofibrosis with myeoid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol* 2002; 118:786
23. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, et al. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol* 1991; 91:616
24. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984; 64:981.
25. Geller SA, Shapiro E. Acute leukemia as a natural sequel to primary thrombocythemia. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:353
26. Shibata K, Shimamoto Y, Suga K, et al. Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minima myeloid differentiation - a brief review of recent literature. *Acta Haematol* 1994; 91:84
27. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998; 91:616
28. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential Thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120,1997.
29. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23:177
30. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007; 21:270
31. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2013.
32. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2013.
33. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107:4214
34. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1945
35. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013 Dec 19;369(25):2379-90.
36. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123:23:3714-3719
37. Tefferi A, Thiele J, Vannuchi AM, et al. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014 28:1407-1413
38. Harrison C, Butt N, Campbell P, et al. Peter Campbell Modification of British Committee for Standards in Haematology diagnostic criteria for essential thrombocythaemia. *Brit J Haem* 2014. 167:418-438
39. Picardi M, Martinelli V, Ciancia R, et al. Measurement of spleen volume by ultrasound scanning in patients with thrombocytosis: a prospective study. *Blood* 2002; 99:4228.
40. Andersen C, Andreasson B, Hasselbalch H. Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms. Nordic MPN Study Group, January 2013. http://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=91554
41. Tefferi A, Schrier SL, Connor RF: Prognosis and treatment of essential thrombocythemia. UpToDate 2014.
42. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007; 109:2310.

43. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58:2440.
44. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549.
45. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood* 2010; 116:1051.
46. Montanaro M, Latagliata R, Cedrone M, et al. Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. *Am J Hematol* 2014; 89:542.
47. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67:2926.
48. Tefferi A. Leukocytosis as a risk factor for thrombosis in myeloproliferative neoplasms-biologically plausible but clinically uncertain. *Am J Hematol* 2010; 85:93.
49. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 109:4105.
50. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009; 115:5740.
51. Randi ML, Fabris F, Cella G, et al. Cerebral vascular accidents in young patients with essential thrombocythemia: relation with other known cardiovascular risk factors. *Angiology* 1998; 49:477.
52. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:556.
53. Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Book. Hematology* 1999; :172.
54. van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, et al. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997; 97:179
55. Patrono C, Rocca B, De Stefano V. Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocytheia. *Blood* 2013; 121:1701.
56. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000; 109:141.
57. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1132.
58. Tefferi A, Schrier S, Connor RF: Diagnosis and clinical manifestation of essential thrombocythemia. *UpToDate* 2014.
59. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph1-negative MPN. *Am J Hematol* 2012; 87:552.
60. Hernández-Bolud JC, Avarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2011; 152:81.
61. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer* 2012; 118:404.
62. Tang SS, Frojmovic MM. Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-Km cyclic 3',5'-adenosine monophosphate phosphodiesterase. *J Lab Clin Med* 1980; 95:241.
63. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004; 101:2239.

64. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353:33.
65. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 12:1720.
66. Abe Andes W, Noveck RJ, Fleming JS. Inhibition of platelet production induced by an antiplatelet drug, anagrelide, in normal volunteers. *Thromb Haemost* 1984; 52:325.
67. Spencer CM, Brodgen RN. Anagrelide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of thrombocythaemia. *Drugs* 1994; 47:809.
68. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 1992; 92:69.
69. Jurgens DJ, Moreno-Aspitia A, Tefferi A. Anagrelide-associated cardiomyopathy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2004; 164:709.
70. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004; 164:709.
71. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:463.
72. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer* 1998; 83:1205.
73. Radin AI, Kim HT, Grant BW, et al. Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003; 98:100.
74. Saba R, Jabbour E, Giles F, et al. Interferon alpha therapy for patients with essential thrombocythemia: final results of a phase II study initiated in 1986. *Cancer* 2005; 103:2551.
75. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22:1990.
76. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117:4706.
77. Greisshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 Suppl 1:57.
78. Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, et al. Primary thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon-alpha? *Ann Hematol* 1998; 77:291.
79. Delage R, Demers C, Cantin G, Roy J. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon-alpha. *Obstet Gynecol* 1996; 87:814.
80. Milano V, Gabrielli S, Rizzo N, et al. Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon-alpha 2a. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:74.
81. Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD, Koren G. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 60:148.